

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1955

N° 274

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MERVEILLE Pierre

Né le 23 Août 1924 à Dunkerque

Présentée et soutenue publiquement le

1955

TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE

par la

N - Benzyl - Beta - Chloropropionamide

Président : M. HEUYER, Professeur

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Nom du Candidat : MERVEILLE

Prénoms : Pierre, Louis, Marie

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

MERVEILLE (Pierre-Louis-Marie). - Traitement de l'Epilepsie par la N - Benzyl - Beta - Chloropropionamide. - (Thèse médicale (Et.), Paris, 1955 -
N°)

MERVEILLE (Pierre-Louis-Marie). - Traitement de l'Epilepsie par la N - Benzyl - Beta - Chloropropionamide. - (Thèse médicale (Et.), Paris, 1955 -
N°)

MERVEILLE (Pierre-Louis-Marie). - Traitement de l'Epilepsie par la N - Benzyl - Beta - Chloropropionamide. - (Thèse médicale (Et.), Paris, 1955 -
N°)

MERVEILLE (Pierre-Louis-Marie). - Traitement de l'Epilepsie par la N - Benzyl - Beta - Chloropropionamide, - (Thèse médicale (Et.), Paris, 1955 -
N°)



Faculté de Médecine de PARIS

Année 1955

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MERVEILLE Pierre

Né le 23 Août 1924 à Dunkerque

Présentée et soutenue publiquement le

1955

TRAITEMENT de l'EPILEPSIE

par la

N - Benzyl - Beta - Chloropropionamide

Président : M. HEUYER, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547110_0016

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL,
CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.),
GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY,
TANON.

DOYEN.....Léon BINET
Membre de l'Institut
Assesseur.....Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologique.....	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale..	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	N....
	(Hôtel-Dieu....BROCQ (P.)
Cliniques	(Broussais...DE CAUDART-D'ALLAINESF.
chirurgicales	(Salpêtrière....MONDOR (H.)
	(Cochin.....QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire.....	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie...	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture.....	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang...	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T.)

Clinique des maladies des enfants. DEBRÉ (R.)
 Clinique des maladies
 infectieuses.....MOLLARET (P.)
 Clinique des maladies mentales
 et de l'encéphale.....DELAY (J.)
 Clinique gynécologique.....FUNCK-BRENTANO (P.)
 (Hôtel-Dieu...BENARD (H.)
 (Bichat.....LAROCHE (G.)
 Cliniques Médicales (Cochin.....MOREAU (R.)
 (Broussais....DE GENNES (L.)
 Clinique médicale d'hydro-
 climatologie thérapeutique.....JUSTIN-BESANCON (L.)
 Clinique médicale propédeutique..PASTEUR VALLERY-RADOT.
 Clinique médico-sociale du diabète
 sucré et des maladies de la
 nutrition.....BOULIN (R.)
 (Tarnier.....LANTUEJOUL (P.)
 Cliniques (Baudelocque...LEVY-SOLAL (E.)
 obstétricales (Port-Royal...LACOMME (M.)
 Clinique ophtalmologique.....VELTER (E.)
 Clinique oto-rhino-
 laryngologique.....AUBIN (A.)
 Clinique physio-pathologique des
 problèmes alimentaires (chaire
 à titre personnel).....RICMET (C.)
 Clinique psychiatrique infantile..HEUYER (C.)
 Clinique rhumatologique et
 sociale.....COSTE (F.)
 Clinique stomatologique.....DECHAUME (M.)
 Clinique thérapeutique médicale...LEMAIRE (A.)
 Clinique urologique.....FEY (B.)
 Embryologie.....GIROUD (A.)
 Génétique.....LAMY (M.)
 Histoire de la Médecine et de la
 Chirurgie.....MOUQUIN (M.)
 Histologie.....CHAMPY (C.)
 Hygiène et clinique de la
 première enfance.....CATHALA (J.)
 Hygiène et médecine préventive...JCANNON (C.)
 Médecine du Travail.....SEDOILLE (H.)
 Médecine légale.....PIEDELIEVRE (R.)
 Parasitologie et histoire
 naturelle médicale.....GALLIARD (H.)
 Pathologie chirurgicale.....MENECAUX (G.)
 Pathologie exotique.....LAVIER (G.)
 Pathologie expérimentale et
 comparée.....LÉNEGRE (J.)
 Pathologie humorale et
 immunologie expérimentale
 (chaire à titre personnel).....MERKLEN (F.P.)

Pathologie Médicale.....	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (J.)
Pédiatrie Sociale.....	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale...	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel).....	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale.....	STROHL (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique.....	TURPIN (R.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

MM.	MM.
Anatomie.....(DEBEYRE (J.)	: Médecine (DEROBERT (L.)
.....(DELMAS (A.)	: légale (GAULTIER (M.)
(Pr.s. ch.)	: du travail..(HADENGUE (A.)
Anatomie	: Neurochirurgie.DAVID (M.)
pathologique GAUTHIER-VILLARS:	Neurologie.....SEZE (S.de)
.....(Mlle P.)Pr.s.ch.):	(GRASSET (J.)
.... BUSSE (F.)	: (LEPAGE (F.)
.... GOUYGOU (C.)	: (MAYER (M.)
(FASQUELLE (R.)	: Obstétrique...(MERGER (R.)
Bactériologie (NEVOT (A.)	: (MORIN (P.)
Biologie BOURLIERE (F.)	: (RAVINA (J.)
médicale ...	: (VARANGOT (J.)
(ETTORI (J.)	: (OFFRET (G.)
(Pr. s. ch.	: Ophtalmologie.(DESVIGNES (P)
Chimie médicale(JAYLE (M.F.)	: Orthopédie.....JUDET (R.)
(Pr. s. ch.	: HALPHEM (E)
(SCHAPIRA (G.)	: Oto-rhino- (Pr. s. ch.
Dermato-	: laryngologie.(AUBRY (M.)
Syphiligraphie.DUPERRAT (F.)	: (MADURO (R.)
(BULLIARD (H.)	: (BRUMPT (L.)
(Pr. s. ch.	: Parasitologie.(CHABAUD (A)
Histologie (COUJARD (R.)	: (ABOULKER (P)
(N....	: Pathologie (BAUMANN (J.)
Hydrologie.....DEBRAY (C.)	: chirurgicale(GOSSET (J.)
(BOYER (J.)	:
Hygiène (DEPARIS (M.)	:

MM.

MM.

	(HUGUIER (J.) :	Physique	(DJOURNO (A)
	(LAURENCE (G.) :	médicale.....	(GOUGEROT (L)
	(LEGER (L.) :		
	(LORTAT-JACOB (J) :	Pneumo-	
	(OLIVIER (Cl.) :	Phtisiologie....	KREIS (B.)
Pathologie	(PADOVANI (P.) :	Psychiatrie.....	BARUK (H.)
chirurgicale.	(POILLEUX (M.) :	Psychiatrie	
	(ROUX (M.) :	infantile.....	MICHAUX (L)
	(RUDLER (J.C.) :		
	(VERNE (J.M.) :		(GERNEA (P.)
Pathologie		Stomatologie.....	(CHAPUT Mme A)
expérimentale...	N....		
	(BERNARD (J.) :		(PERRAULT
	(BOUDIN (G.) :	Thérapeutique...	(chargé de
	(CASTAIGNE (P) :		(l'enseignant
	(CONTE (M.) :	Urologie	KUSS (R.)
	(DECOURT (J.) :		
	(DOMART (A.) :		
	(DREYFUS (Gilb.) :		
Pathologie	(FAUVERT (R.) :		
médicale....	(HAMBURGER (J) :		
	(KOURILSKY (R) :		
	(LAMOTTE (M.) :		
	(LAROCHE (C.) :		
	(MILLIEZ (P.) :		
	(PEQUIGNOT (H) :		
	(PERRAULT (M) :		
	(RAMBERT (P.) :		
	(THIEFFRY (St) :		
	(TURIAF (J.) :		
	(JOSEPH (R.) :		
Pédiatrie.....	(LAPLANE (R.) :		
	(N.....		
	(LEVY (Melle J) :		
	(Pr. s. ch. :		
Pharmacologie.	(CHEYMOL (JH.) :		
	(Pr. s. ch. :		
	(BARGETON (D.) :		
Physiologie	(Pr. s. ch. :		
	(PARROT (J.L.) :		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDEAU (A.) (Obstétrique), GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale), LE LORIER (V.) (Obstétrique), VAUDESCAL (R.) (Obstétrique).

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique	(AMELINE (A.)) :	Clinique	(HAGUENEAU (M.))
chirurgicale	(PATEL (J.)) :	(Pr. s. ch.	
	(SICARD (A.)) :	médicale.....	(MARCHAL (G.))
Clinique	(BROUET (G.)) :		(SOULIE (E.))
médicale..	(CACHERA (R.)) :	Clinique	
		Obstétricale...	ECALLE (G.)
		Clinique	
		Ophtalmologique.	RENARD (G.)
		Clinique	
		urilogique.....	COUVELAIRE (R)

Secrétaire Général de la Faculté ...MOREL (J.)

Secrétaire.....Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur chargé de la direction.. Docteur HAHN (A.)

Conservateur..... Mlle GOICHON

Bibliothécaires.....Mlles DUMAITRE (P.) LE NOIR (G)
METIN (F.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon père,
le Docteur Lucien MERVEILLE

A ma femme

Au Docteur Georgette GANIDEL,
Médecin de l'Hôpital H. Rousselle,
Médecin de l'Institut médico-pédagogique de
BRY SUR MARNE

Au Docteur Jean THUILLIER,
Ancien Chef de clinique à la Faculté,
Chef de Laboratoire,
Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale.

A Monsieur le Professeur HEUYER

TRAITEMENT de l'EPILEPSIE

par la

N - BENZYL - BETA - CHLORO - PROPIONAMIDE

- SOMMAIRE -

- PREAMBULE

- I) Rappel historique sur les traitements de l'Epilepsie
- Antiquité et Moyen-Age
 - Du Moyen-Age à JACKSON
 - La période moderne ou chimique

- II) Principes de la Recherche d'un médicament anti-épileptique
- 1- Mécanisme physiologique de la crise
 - 2- Tests pharmacologiques

- III) Etude comparative de la structure chimique des principaux anti-épileptiques et du N.B.C.P..

IV) LE N.B.C.P.

-
- 1) Découverte - Constitution chimique et propriétés physiques
 - 2) Etude pharmacodynamique - (toxicité - activité anticonvulsivante)
 - 3) Etude clinique :

- conditions d'expérimentation
- étude de la dose utile
- tolérance générale
- observations cliniques (14 cas rapportés)
- étude critique des résultats :

A - Observations personnelles :

- 1) Exposé d'ensemble
- 2) Commentaires et exposé des constatations cliniques :

- a) le grand mal
- b) le petit mal

.../...

- c) les troubles du caractère
- d) rapidité d'action et conditions d'utilisation
- e) toxicité et tolérance
- f) étude des tracés électro-encéphalographiques

B - Observations effectuées par LEREBOULET et ses collaborateurs.

C - Résultats obtenus par les cliniciens américains

- CONCLUSIONS

Il est, dans l'histoire de la médecine, des grands syndromes, dont l'étude a, de temps en temps, déconcerté l'homme. Leur pathologie et leur étiologie ont donné naissance aux hypothèses les plus diverses. Leur définition et leur cadre nosologique restent encore mal précisé.

Il en est ainsi de l'Epilepsie.

Le terme même d'Epilepsie ne peut, lui aussi, être défini nettement, "même si on lui associe l'une des épithètes : idiopathique, essentielle, gennue ou symptomatique. Il n'existe pas une maladie épileptique mais des syndromes épileptiques, des épilepsies dont les manifestations pathologiques sont variées et répondent à des causes pathologiques et étiologiques multiples, à des modifications cérébrales transitoires ou permanentes, extrêmement diverses, hétérogènes " (MARCHAND et AJURIAGUERRA (I).

La complexité des problèmes thérapeutiques découlera de cette multiplicité des syndromes et des causes.

Si le clinicien cherchera constamment à réduire au minimum les manifestations bruyantes de ce mal et à rendre une personnalité sociale au malade, il n'en reste pas moins que, comme le fait remarquer J. CHEYMOL : "Tous les anti-épileptiques connus jusqu'à ce jour, ne sont que des suspenseurs de la crise, sans action profonde sur la cause, donc sans action curative ". Seule l'expression symptomatique du mal est à la portée de notre arsenal thérapeutique, si l'on exclut les techniques neuro-chirurgicales.

C'est dans le cadre de cette recherche d'une action suspensive maxima, que nous avons étudié l'action d'un nouvel antiépileptique, le N.B.C.P., (x)

(x) Ce produit est présenté en France sous le nom de Posédrine.

Nous remercions les laboratoires ARON, qui ont bien voulu nous fournir la Posédrine nécessaire à nos essais.

Si les cliniciens américains et, en particulier, KAPLAN, MALAUSKA, HAWKES, en ont décrit les effets, il n'a, jusqu'ici, qu'été peu étudié en France. LEREBOUTET, PLUVINAGE et DELARUE l'ont expérimenté et ont publié, récemment, leurs conclusions. (Société médicale des Hôpitaux - Séance du 22 Décembre 1954) (2). Avec Mademoiselle G. GANIDEL et J. THUILLIER, nous avons étudié son action sur des jeunes épileptiques de l'I.M.P. Léopold BELAN de BRY SUR MARNE. Un rapport préliminaire a fait l'objet déjà d'une communication (Annales Médico-Psychologiques de Novembre 1953). (3)

Nous exposons, ici, les diverses constatations cliniques que nous avons effectuées par la suite et les conclusions que l'on peut tirer de ces observations.

I) Rappel historique

sur les Traitements de l'Épilepsie

L'ignorance de la neuro-physiologie n'a pas empêché les recherches. Nos prédécesseurs ont essayé et appliqué de nombreuses thérapeutiques, dont la diversité le dispute, la plupart du temps à l'irrationnel. Nous pouvons, cependant, nous rendre compte que, certaines règles hygiéno-diététiques, communément admises de nos jours, étaient déjà appliquées dans l'antiquité.

ANTIQUITE et MOYEN-AGE.

De tous temps, les hommes ont été impressionnés par la manifestation brutale, subite de l'Épilepsie.

L'ignorance et la superstition se donnèrent libre cours pour interpréter le drame de la "Pantomime convulsive". Les influences spirituelles, surnaturelles furent invoquées, de même que les processus physiologiques les plus divers. Le mal était mystérieux ; il en imposait par sa soudaineté et on ne pouvait manquer d'accuser quelques puissances maléfiques d'aliéner le sujet. Hippocrate parle de "Mal Sacré" et l'on respecte le malade que l'on considère un peu comme un possédé. Les soins guérisseurs, les sorciers, les thaumaturges étaient donc nombreux à exorciser et à prescrire. On avait recours aux incantations, aux formules magiques ; on sacrifiait un animal, on couvrait le malade de peaux de chèvres, etc... La pharmacopée relevait du même éclectisme et on retrouve dans les vieux grimoires les remèdes suivants : cervelle de chameau, fiente d'animaux, testicules d'hippopotames, poudre de corne de cerf, sang chaud de supplicié, et même sang chaud d'épileptique en crise, etc...

Cependant, certains médecins grecs se référant à une étiologie naturelle, préconisaient une thérapeutique plus rationnelle. Ils plaçaient nettement le Mal dans le cerveau et posèrent les premiers jalons d'une diététique cohérente. Soranus disait : " qu'il était plus facile d'arrêter ce qui vient que de chasser ce qui est arrivé." Il conseille de surveiller constamment le fonctionnement des émonctoires et prescrivait diurétiques et purgatifs. Une vie simple sans excès était recommandée. On soignait on mettait à la diète, on conseillait les exercices musculaires modérés. Arrêté préconisait l'opération du trépan : " Quand, après le courageux traitement du médecin, la blessure aura suppuré et lorsque la cicatrice se sera fermée, le malade sera guéri."

D'autres thérapeutes s'adressèrent à des médications moins héroïques. L'Épilepsie pouvant être considérée comme "froide et sèche", on usait donc de substances "chaudes et sèches". Dioscoride, dans sa matière médicale, conseilla des balsamiques, des antispasmodiques, des diurétiques : belladone, scille, bryone et, surtout, des jus de fruits acides. D'autres auteurs (Soranus, Dioclès) conseillaient l'usage du vinaigre en boisson ou en bains et le considéraient comme le remède par excellence du Mal. Ainsi donc, de cet ensemble de conceptions magiques, empiriques et naturelles, se dégagèrent des principes thérapeutiques actuellement reconnus : nécessité d'une diététique, importance des thérapeutiques acidifiantes. Déjà, les premiers jalons d'une pharmacologie sédative sont posés.

DU MOYEN-AGE à JACKSON

On retrouve, au Moyen-Age les mêmes conceptions surnaturelles et magiques. La prière et les incantations restent les principaux remèdes pour conjurer le mal de l' "Esvertin". Il faut arriver au 17^{ème} siècle, avec TISSOT, pour retrouver des essais plus intéressants, sinon moins audacieux. Ce dernier recommandait la trépanation dans certains cas et, dans d'autres, la castration, liant l'Épilepsie aux excès génitaux. Dans le domaine des drogues, il serait fastidieux de citer les nombreux produits végétaux et minéraux, qui ont été préconisés. Chaque printemps et chaque automne ESQUIROL, à la Salpêtrière, soumettait des malades à de nouveaux traitements.

C'est, en 1857, que le Bromure de Potassium fut introduit en thérapeutique anti-convulsive par Sir Charles LECOCK. Ce dernier partant du fait que le Bromure de Potassium "produisait une impuissance temporaire chez l'homme", l'essaya avec succès chez certaines femmes hystériques et, par la suite, chez certaines hystéro-épileptiques. Il obtenait de très bons résultats mais réservait le brome au traitement des "épilepsies utérines". Ce fut WILKS, qui, plus tard, étendit cette thérapeutique avec succès aux autres épilepsies. JACKSON, en 1861, confirma les conclusions de WILKS.

La PERIODE MODERNE ou CHIMIQUE

Plus tard en France, TOULOUSE et RICHET associèrent au traitement bromuré un régime déchloruré, qui renforçait l'action du bromure, tout en permettant de diminuer les doses utilisées. La découverte de l'activité anticonvulsivante du Bromure de Potassium ouvrait ainsi l'ère chimique. Cependant, il ne s'agissait là que d'une découverte empirique. Fortuite, également, fut la découverte par HAUPTMANN, en 1912, de l'activité anti-épileptique du Phénobarbital, qui devait marquer une autre étape importante dans l'histoire des anti-épileptiques. En France, COMBEMALE le prescrivit en 1913, mais c'est surtout après guerre, sous l'influence de RAFFEGEAU et de MAILLARD que sa valeur fut reconnue, notamment par Clovis VINCENT, CLAUDE, BABINSKY.

En 1937, après les travaux de MERITT et PUTNAM, devait commencer l'étude expérimentale des médications anti-épileptiques (5). C'est de cette époque que date la chimiothérapie rationnelle de l'Épilepsie. On ne saurait trop souligner l'importance des travaux de ces auteurs, qui sont à l'origine de tous les nouveaux anti-épileptiques de ces dernières années. MERITT et PUTNAM provoquaient chez l'animal des crises expérimentales et recherchaient les produits pouvant s'opposer à ces crises. De nombreuses séries chimiques furent prospectées et l'on arriva ainsi à la découverte des propriétés anti-concussivantes des corps suivants :

- En 1937 : Phénitoïne
- En 1945 : les oxazolidines
- En 1948 : la Phénacétylurée
- En 1951 : le méthyl - phényl - succinimide et la phényl-éthyl-hexalydropynimidine.

Et enfin, en 1952, la N - Benzyl - Beta - Chloropropionamide, qui fait l'objet de la présente étude.

Nous allons, succinctement, voir par quels moyens d'investigation physiologiques, pharmacologiques et chimiques ces différents produits ont été étudiés.

II) Principe de la Recherche d'un médicament ANTI-EPILEPTIQUE

La recherche des médicaments anti-épileptiques repose sur un certain nombre de connaissances biologiques et chimiques, portant sur le mécanisme physiologique de la crise, le mécanisme de l'action anticonvulsivante, la mise au point de textes pharmacologiques et, enfin, sur la structure chimique des produits anti-convulsivants. La sanction de ces études est donnée par l'expérimentation clinique de la drogue (4) et (7).

I - Mécanisme physiologique de la crise

Nous sommes réduits aux hypothèses pour expliquer le mécanisme de la crise.

Pour GUTTIEREZ et NORIEGA, elle serait due à un processus de sommation et non à une action élective sur un système spécifique de neurones. Pour F. FRÄNCK, elle serait due à des décharges d'influx moteurs, dont le rythme serait d'abord rapide (phase tonique), puis se ralentirait (phase clonique). On tend beaucoup plus à rechercher dans la physico-chimie cellulaire la clé du problème. PAPE et ELIOT n'ont retrouvé, en analysant le tissu cérébral provenant d'exérèse de zones épileptogènes, aucune modification de Ph cellulaire, du système cytochrome-oxydase, du taux du glucose. D'autres se sont arrêtés à la notion d'hyperproduction d'acétylcholine, les anti-épileptiques étant capables de neutraliser son action... En fait, nous n'en sommes encore qu'au stade des hypothèses. Seule la connaissance de ce mécanisme permettra à la thérapeutique d'intervenir par modification dirigée du métabolisme de la cellule nerveuse, dont les perturbations semblent à l'origine du mal comitial.

II - Textes pharmacologiques

Pour étudier, chez l'animal, l'action d'un médicament anti-épileptique, il faut le rendre épileptique. On peut arriver à cet état, soit en créant artificiellement, par des caustiques ou des érosions, des lésions cérébrales, soit, se référant aux thérapeutiques de choc employées par

les psychiatres, en provoquant chez l'animal des crises convulsives. J. CHEYMOL classe ces crises expérimentales en :

- crises cliniques
- crises électriques
- crises audiogènes

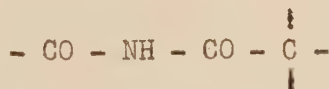
Les crises chimiques peuvent être déclenchées par de nombreuses substances : la thymone (essence d'absynthe), la picrotoxine, la strychnine, la cocaïne, le camphre, etc.. Plus communément, on utilise chez les gros animaux les injections intraveineuses de Pentétrazol ou cardiazol (CHEYMOL).

Les crises électriques sont produites par des appareils identiques à ceux utilisés pour les électro-chocs. Plus rarement on provoque des crises audigènes par stimuli sonores. Par ces tests on peut apprécier l'activité anti-convulsivante d'un produit déterminé sur le grand mal, étalonner son action et surtout étudier sa toxicité et sa tolérance. Pour le petit mal, on contrôlera l'activité du produit par l'électroencéphalogramme ; en pratique, le clinicien appréciera l'activité et les indications de la drogue sur les différentes formes.

III - Etude comparative de la structure chimique

des principaux antiépileptiques et du N.B.C.P.

L'étude des anti-épileptiques majeurs connus et en usage avaient amené TOMAN et GOODMAN à admettre l'existence d'un groupement commun :



En effet, on le retrouve dans les principales molécules anticonvulsivantes. TOMAN et GOODMAN soutenaient que ce groupement était indispensable à l'activité anti-comitiale.

Le N.B.C.P. , ne comprenant qu'une seule fonction amide, semblerait donc avoir une structure chimique tout à fait différente :



Par ailleurs, l'existence des hexahydropyrimidinedines (par exemple, la Mysoline), qui se sont révélés des anticomitiaux et qui ne possèdent pas le groupement commun, contribue à démontrer que ce dernier n'est pas indispensable à l'activité anticonvulsivante.

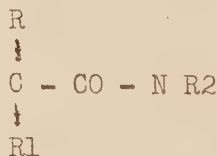
André QUEVAUVILLER et Suzanno GARCET se sont penchés sur ce problème et sont arrivés aux conclusions suivantes :

1) Le seul groupement commun serait, en définitive :

- CO - NH ou isostère, caractéristique de la fonction amide.

2) Cette liaison doit être comprise dans un cycle hexagonal ou pentagonal, réel ou potentiel.

J. THUILLIER avait, cependant, émis une autre hypothèse. L'étude des formules développées des différents anticomitiaux aurait permis d'individualiser un groupement commun, différent des précédents :



Il ne s'agit là que d'hypothèses et de schémas de travail et ces groupements que nous venons de citer seront valables jusqu'au jour où une molécule de structure étrangère à ce schéma, possédera également des propriétés anticonvulsivantes chez l'homme et conduira le biologiste à rechercher ailleurs le dénominateur commun de l'activité anticomitiale.

IV- La N - BENZYL - BETA - CHLOROPROPIONAMIDE

Après avoir étudié, du point de vue pharmacologique ce nouvel anticonvulsivant, nous verrons à quelles conclusions nous a amenés son expérimentation clinique.

I) Découverte - Constitution Chimique et propriétés physiques

Au cours d'expériences sur des composés préparés par les laboratoires LEDERLE (Division of the American Cyanamid Company), il fut remarqué que plusieurs composés présentant le radical benzylamide possédaient une activité anti-convulsivante marquée sur les animaux. Cette observation a conduit KUSCHNER et ses collaborateurs à la préparation de 40 composés, comprenant le N.B.C.P.. Ce dernier a été retenu comme possédant une activité anticonvulsivante intéressante expérimentalement et en clinique. (9)

Le N.B.C.P. peut se préparer à partir de la cyanhydrine du glycol, qu'on transforme en acide Chloropropionique. On fait en suite le Chlorure de l'acide, que l'on condense avec la benzylamine.

Nous rappelons sa formule :



Poids moléculaire : 197, 6

C'est une poudre blanche cristalline ; PF = 94° - peu soluble dans l'eau (0, II p. 100 à 25 ° ; 0, 20 p. 100 à 40 °). La solution saturée à 24 ° a un p H voisin de 6,3 ; elle est de saveur amère.

2) Etude pharmacodynamique

Cette étude a été effectuée par HARNED et CUNNINGAM. Nous en résumons les conclusions : (10)

a) Toxicité : La toxicité aigüe a été déterminée chez la souris, le rat, le chat, le chien, le cobaye et le lapin. Par exemple, chez le rat, la DL 50 est de 0,77 g/Kg par voie intrapéritonéale et de 3 g. 20 par voie buccale.

La toxicité de la Phénitoïne est, en comparaison, plus considérable par voie intrapéritonéale que par voie buccale.

La toxicité chronique est pratiquement nulle (des chiens ont reçu 0, 10 g/kg par voie buccale et par jour, pendant un an, sans présenter de symptômes anormaux dans leur croissance ou leurs constantes biologiques). Au dessus de 0,30 g/kg, on a remarqué une légère action émétisante.

b) Activité anticonvulsivante

Les auteurs américains sont arrivés aux conclusions suivantes :

Par voie buccale, l'administration du produit a conféré une protection de 30 minutes à 5 heures. L'action protectrice commence 30 minutes après l'absorption du médicament, a son maximum 2 heures après et peut se prolonger jusqu'à 12 heures. Il n'a été noté aucune propriété hypnotique, sédatif, antispasmodique, ocytotique ou myotique.

Plus récemment, en France, QUEVAUVILLER et Suzanne GARCET ont repris cette étude pharmacodynamique. Ils ont déterminé la toxicité aiguë par voie buccale chez la souris et chez le rat. L'action anticonvulsivante a été étudiée par choc électrique chez le rat et le lapin, par choc pentétrazolique chez le lapin et la souris. (11)

1- Toxicité aiguë par voie buccale

Elle a été étudiée chez la souris et le rat à qui on a administré par sonde oesophagienne une suspension gommeuse de N.B.C.P.. "Les symptômes d'intoxication, aux fortes doses, ont consisté en perte d'équilibre, une certaine rigidité pouvant s'observer sur les pattes antérieures, bientôt suivie d'un relâchement musculaire complet avec narcose apparente, coma et mort par arrêt respiratoire.

Après expérimentation, les résultats qu'ils ont obtenus " montrent que le produit est parfaitement maniable, puisque, chez la souris, la dose maximum tolérée est 2 g/kg et chez le rat 3 g/kg. La DL 50 est respectivement de 2 g 75 et 4 g/kg. La dose minimum, toujours mortelle est de 3 g 30 et 4 g 50 /kg. Les valeurs de DL 50 expriment une toxicité un peu plus faible que celle trouvée par les auteurs américains, mais restent toujours du même ordre de grandeur ".

2- Activité anticonvulsivante expérimentale

Elle a été étudiée chez le lapin et la souris par le choc pentétrazolique, chez le lapin et le rat par l'électrochoc. Les produits sont toujours administrés sous forme de suspension de gomme, par sonde oesophagienne.

A. QUEVAUVILLER et S. GENCET ont obtenu les résultats suivants :

I) choc pentétrazolique

a) chez le lapin : la protection contre la crise devient évidente à partir de 100 mg/kg

b) chez la souris : une protection larvée s'observe après 50 mg/kg mais n'est nette qu'à partir de 100 mg/kg

La dose seuil-anticonvulsivante se situe donc aux environs de 100 mg/kg pour ce test.

2) choc électrique : Les expérimentations ont provoqué chez le lapin et le rat des électro-chocs, par passage, à travers des électrodes occipito-buccales ou temporales, un courant de 50 volts, pendant 1/4 de seconde.

a) chez le lapin : la protection était larvée à la dose de 100 mg/kg. Elle était plus nette aux doses de 200 à 400 mg/kg, sans phénomènes secondaires léthargiques.

b) chez le rat : la protection, amenée par le N.B.C.P., a été comparée à celle que réalisait la Phénytaïne. On a été amené aux constatations suivantes : alors que le choc de 25 mg/kg de N.B.C.P. ne confère aucune protection, la même dose de Phénytaïne peut protéger l'animal pendant 5 heures. Même effet protecteur avec 50 mg/kg des deux produits, la protection s'établissant plus vite avec le N.B.C.P., mais étant plus prolongée avec la Phénytaïne. Cette dernière protège l'animal au moins pendant 8 heures à la dose de 100 mg/kg, alors qu'il faut 200 mg/kg du N.B.C.P. pour obtenir la même protection.

Donc, activité anticonvulsivante plus rapide à s'établir mais qui, pour une protection semblable, nécessite une dose double de celle de la Phénytaïne.

Il s'agit donc d'une drogue peu toxique, douée de propriétés anticonvulsivantes sur les crises épileptiques pentétrazoliques ou électriques des rongeurs.

3 - Etude clinique

C'est à l'étranger, aux U.S.A., que les premières applications cliniques du N.B.C.P. ont été faites. Nous citerons donc les résultats obtenus par les Médecins du Département de Neurologie de l'Ecole de Médecine de l'Université du Tennessee, ainsi que ceux supportés par KAPLAN et MANSKA à CHICAGO (I2 et I3).

En France, l'expérimentation a été réalisée, notamment, dans le service du Docteur LEREBOUT à l'Hospice de BICETRE (Seine). (2)

Condition d'expérimentation

=====

Ces diverses observations sont, dans l'ensemble, celles de malades adultes et, pour les dernières citées, de malades d'asile, donc irrécupérables.

Celles que nous rapportons intéressent des sujets jeunes, suivis précocement et régulièrement, théoriquement récupérables sur le plan social et pédagogique.

L'expérimentation clinique a été menée à l'Institut Médico-pédagogique de BRY SUR MARNE (Seine). Cet établissement reçoit des fillettes épiloétiques, âgées de 6 à 18 ans et son but est de donner à des sujets socialement adaptables, la possibilité d'une scolarité et d'un apprentissage (I4)

Sont réunis là environ 70 enfants présentant des comitialités d'aspect et d'intensité cliniques très différentes. Elles sont sous la surveillance d'un personnel médical et pédagogique spécialisé (infirmières, monitrices, psychologues, institutrices).

Les manifestations comitiales sont quotidiennement relevées et portées sur des feuilles d'accès. (Les manifestations du grand mal sont notées rigoureusement. Celles du petit mal sont, évidemment moins fidèlement rapportées, mais pour un même enfant, sont comparables entre elles). Leur évolution caractéristique et psychologique est régulièrement suivie. De même les examens spéciaux sont pratiqués à intervalles réguliers (Electro-encéphalogrammes, formules et numérations sanguines effectuées à l'Hôpital Roussel à PARIS, analyses d'urine, etc...)

Nous rapportons les cas de 14 de ces jeunes malades traitées pendant une période de 7 à 18 mois. Nous n'avons, en principe, opéré aucune sélection parmi les cas traités et, pratiquement, les malades pouvaient être considérées comme réfractaires à tous les autres anticonvulsivants ou ayant rapidement épuisé leur action. Il y a parmi elles, des épilepsies essentielles, des troubles cérébraux organiques, des épiloptiques présentant les différentes formes du Mal à des degrés de gravité différente. Notons, enfin, que, si nombre de ces jeunes malades ont un coefficient intellectuel inférieur à la moyenne, aucune ne présentait un comportement authentiquement débile, pouvant compromettre une adaptation sociale ou pédagogique.

L'expérimentation clinique débuta en Juillet 1953. Le N.B.C.P. fut appliqué à 8 jeunes malades. En Novembre 1953, avec Mademoiselle GANIDEL, A. QUEVAUVILLER et J. THUILLIER (3) nous avons publié les premiers résultats obtenus, après un peu plus de 3 mois de traitement (12). L'expérimentation fut poursuivie et étendue progressivement à 19 malades. Sur ce nombre, 3 enfants ont quitté l'établissement précocement et nous ne pouvons donc valablement retenir leur évolution. Par ailleurs, nous n'avons pas poursuivi l'expérimentation chez deux malades : l'une étant notablement débile, la seconde présentant une comitialité dont les manifestations s'imbriquaient avec de nombreux éléments pithiatiques. C'est, en définitive, avec un recul de :

- 16 mois après le début du traitement pour 4 malades
- 12 " " " " pour 1 malade
- 7 " " " " pour 7 malades
- 5 " " " " pour 2 malades

que nous avons jugé des résultats obtenus.

Ne nous arrêtant pas aux améliorations transitoires et fugaces, qui se produisent souvent après l'application d'une nouvelle thérapeutique, nous n'avons retenu que les modifications survenues dans l'état des malades après 5 mois, au moins, de traitement.

Le N.B.C.P. a été fourni en plus des autres anti-convulsivants que prenaient les malades. pour la moitié des cas les doses des barbituriques et des hydartainés ont pu être diminués après substitution progressive. Les autres n'ont pu supporter aucune diminution. En aucun cas, il n'a pu être effectué de substitution totale aux anticomitiaux classiques et, notamment, aux barbituriques.

Etude de la dose utile

Nous avons employé le N.B.C.P. à des doses rapidement progressives, variant de 2 gr à 3 gr 30 (soit de 6 à 10 dragées dosées à 0 gr 33) selon l'âge de la malade. En général, après 12 à 13 ans, nous avons utilisé la dose maxima. Cette dernière dose était atteinte au bout de 5 à 6 jours d'application.

Par la suite, pour toutes les malades, nous avons effectué une diminution des thérapeutiques antérieurement employées, dégression prudente et bien étalée dans le temps. Nous avons porté surtout nos efforts sur la diminution des doses de barbituriques et des oxazolidines (étant donné les incidences de ces derniers sur la formule sanguine). Nous avons remarqué que l'action était généralement immédiate et, quand elle se manifestait, se produisait après 4 à 5 jours d'application.

Grâce à son absence de toxicité, le produit possède une grande maniabilité et peut, malgré les doses fortes employées, s'incorporer facilement dans les schémas thérapeutiques.

Tolérance générale

Aux doses thérapeutiques et quoique ces dernières soient relativement importantes, nous n'avons remarqué aucune toxicité, ni relevé aucune de ces manifestations secondaires dont s'accompagne souvent l'emploi des anticonvulsivants.

Il faut insister, principalement, sur l'absence de somnolence, quelque soit la dose utilisée. Il nous a même semblé que, associé aux barbituriques, l'effet léthargique de ces derniers ait été moins prononcé. Absence d'eff. et sédatif et, sauf au début du traitement, pas de nervosité.

En effet, nous avons noté chez 6 malades une nervosité accrue ou inhabituelle les premiers jours de l'application de la drogue. Cette période n'excédait pas 4 à 5 jours. Chez l'un d'entre elle, il nous a même semblé qu'il y ait eu aggravation des manifestations comitiales. (voir cas N° 7). Nous avons cessé le traitement pendant 2 mois et, à la reprise, nous n'avons plus retrouvé cette action. Nous verrons, ultérieurement, que cette absence d'effet léthargique a contribué à améliorer l'état psychique et caractériel de quelques malades.

Pas de troubles de la vision, de l'audition, de l'équilibre ou de la coordination des mouvements. Aucune manifestation digestive. Pas d'angoisse gastrique.

Pas de manifestations cutanées ni muqueuses (en particulier, pas d'hyperplasie gingivales fréquemment rencontrées avec les Hydantaines).

Avant l'expérimentation, nous avons fait un bilan urinaire (sucre et albumine) et hématologique (numération et formule) les examens ont été répétés après 4 mois et 10 mois d'application du produit. Il n'a été mis en évidence aucune modification des constantes malgré la présence, dans la formule d'un noyau benzénique, nous n'avons noté aucun signe d'anémie ni d'agranulocytose.

En définitive et c'est là un des avantages de la drogue, tolérance parfaite, absence de toxicité aiguë ou chronique, même aux posologies importantes.

en Septembre 1954, restant ainsi plus d'un an sans présenter de manifestations convulsives. On a signalé quelques malaises en Octobre et Novembre 1954. Pas de trouble de caractère. Bonne scolarité. Tolérance parfaite du produit. Formule sanguine (Octobre 53 et 54) non modifiée. Pas de somnolence. Il s'agit donc d'une amélioration notable, obtenue malgré une baisse substantielle des barbituriques. Le tracé électro-encéphalographique paraît, jusqu'ici, peu modifié : "Tracé lent, avec de fréquentes bouffées spontanées de P.O. de courte durée. Hypepnée : les décharges de P.O. deviennent plus nombreuses. Elles sont également facilitées par la S.C.I." (Octobre 1954).

Cas N° 2 - Mireille T...

Jeune malade de 16 ans, sans passé pathologique notable. Début des manifestations comitiales à 12 ans. D'emblée, état de mal intense, avec crises soit généralisées, convulsives, intenses, prolongées, soit plus brèves, gros malaises, sans aura. L'enfant crie, tombe, se relève quelques secondes plus tard et pleure. On notait également des absences : pendant quelques secondes cesse de parler, au cours de la conversation, ou se fige dans une attitude. Certaines absences s'accompagnent d'un mouvement d'inclinaison de la tête. Malgré des périodes de rémission, parfois de plusieurs mois, toute vie sociale ou scolaire était compromise. On dénotait, en effet, 10 à 20 crises généralisées par mois et 15 à 20 malaises par jour (s'il est possible de faire une distinction nette entre ces manifestations d'intensités différentes). Enfant en bonne santé, d'intelligence normale, très vive, souvent opposante, querelleuse et versatile. L'examen neurologique est totalement négatif. En Mai 1953, le tracé électro-encéphalographique révélait : "Altérations diffuses du rythme de base; Complexes P.O. bilatéraux, synchrones". Pour parer à cet état de grand mal, les thérapeutiques furent nombreuses et variées. A son entrée (Août 1952), on lui administrait 4 comp. d'Epiclase et 0, gr 15 de Gardénal. Devant l'intensité des troubles, on doit, après 2 mois, ajouter 3 comp. d'Epidione et on substitue au Gardénal une dose d'Orténal comportant la même teneur en barbituriques. En Janvier 1953, son état s'étant sensiblement aggravé, avec accentuation des troubles caractériels, on ajoute à ce traitement 4 grs de Méthyl-Phényl-Succinimide (Lifène), en

en ramenant à 2 comp. la dose d'Epidione. Ce dernier produit sera progressivement éliminé du traitement en Mars 1953 et on le remplace par 3 comp. de Solantyl. Par la suite, on remplace l'Orténal par 0 gr 30 de Phénobarbital et on supprime le Lifène, inopérant. Fréquemment, la jeune malade est obligée de s'aliter, étant donné la fréquence et l'intensité des manifestations. Fin Juillet 1953, à la médication comprenant 0 gr 30 de Phénobarbital, 3 comp. de Solantyl, on ajoute 6 comp. de N.B.C.P., dose que l'on porte à 8 comp. au début d'Août. Nous essayons de ramener la dose de barbiturique à 0 gr 10, mais, très rapidement, on doit revenir à la dose de 0 gr 20. L'amélioration ne fut pas immédiate, mais, dès Septembre 1953, les crises étaient moins violentes et moins nombreuses. Le nombre des malaises, avec chutes avait diminué et la malade ne criait plus. L'entourage observait une amélioration notable des troubles du caractère. Elle-même plus calme, plus équilibrée, accusait une sensation de "bien être". Les absences persistèrent, peu modifiées en intensité et en nombre. Actuellement, après 16 mois de traitement, l'état de la malade paraît stabilisé. On ne dénombre plus que 1 à 2 crises par mois. Les malaises ont diminué en nombre et intensité. Il ne semble guère possible (sans vouloir préjuger de l'avenir) d'escompter une disparition complète des manifestations, cependant, le N.B.C.P., employé depuis plus d'un an, a amélioré, puis stabilisé l'état de cette malade, alors que l'action des autres anticonvulsivants s'était épuisée rapidement. Par ailleurs, les doses auxquelles on devait les employer n'étaient pas sans inconvénients : la malade présentait fréquemment un état de somnolence prononcé et, de ce fait, on avait dû associer les barbituriques aux dérivés amphétaminés ou leur substituer d'autres drogues. Actuellement, la malade ne prend plus que 0 gr 20 de Phénobarbital (au lieu de 0 gr 30) et il n'y a plus d'effet léthargique. La dose de Solantyl ayant été portée de 3 à 2 comp., l'hyperphasie gingivale qu'elle présentait, a, pratiquement disparu. La dose de N.B.C.P. (8 comp., soit 2 gr 64 par jour) n'a amené aucun trouble décelable par la clinique ou le laboratoire (analyses d'urines et examens de sang effectués en Octobre 1953 et 1954, sans modifications). Le tracé électro-encéphalographique ne

semble pas avoir subi de modifications notables : "Tracé de base un peu lent, mais sub-normal. On enregistre de nombreuses bouffées de P.O., durant de 10 à 30 secondes. La plupart sont infracliniques avec, cependant, une latence extrême à répondre à une question posée au moment d'une bouffée ". (Octobre 1954).

Si nous nous sommes attardés à cette observation, c'est parce qu'elle permet de mettre en relief les principales caractéristiques d'utilisation du N.B.C.P..

1) il ne peut se substituer totalement aux autres anticonvulsivants, mais permet de diminuer leurs doses et, par là, les phénomènes secondaires qui leur sont attachés.

2) associé à ces derniers (en particulier Gardenal et Hydantaines) son action a été, dans le cas présent, déterminante et a permis d'équilibrer cette comitialité grave et rebelle.

3) il semble avoir une action nette sur le grand mal, mais très limitée sur le petit mal.

4) les troubles du caractère ont été favorablement influencés, que son action soit spécifique ou indirecte, par diminution ou suppression des phénomènes secondaires. La malade accuse une sensation de mieux être et de calme.

5) En effet, très bonne tolérance et absence de toxicité et d'effets secondaires.

6) le tracé électro-encéphalographique ne semble pas fondamentalement modifié, du moins au stade actuel de l'expérimentation.

Cas N° 3 - Danielle P...

Jeune malade âgée de 17 ans. Les premières crises remontent à la petite enfance. Elles sont typiques : début par des vertiges ; elle a parfois le temps de s'allonger, ou tombe sans brutalité. Elle ne perd jamais totalement conscience. Au réveil, céphalée, somnolence et fatigue. Le déclenchement des crises est fréquemment émotif et on a pu constater une amélioration de son comportement et une diminution de leur intensité par un isolement relatif et une discipline de vie. Le quotient intellectuel se situe à 0,88. Caractère à réactions très primaires, vivant à peu près uniquement du moment présent, portant la trace de la comitialité : lenteur, viscosité, noncha-

ce, etc...avec, de plus, de nombreux éléments pithiatiques. L'examen neurologique est négatif. Pas d'antécédents. Bon état général. Les manifestations comitiales étaient, à son arrivée au centre, assez fréquentes, mais irrégulièrement espacées. En moyenne, on dénombrait 2 à 3 crises par mois et de nombreux malaises presque quotidiens. Le 22 Mars 1950, le tracé électro-encéphalographique montrait : "Les tracés, au repos, montrent l'existence d'un rythme alpha, ample, dépassant 150 microvolts. On observe des pointes de haut voltage dans la région occipitale gauche. L'Hyperpnée fait apparaître des " sharp-waves " de haut voltage, prédominant dans les deux régions frontales. La S.L.I. est sans effet. On pratique une injection de 40 cgrs de Nesdonal pour obtenir un tracé dans des conditions de sommeil. On obtient un tracé typique de sommeil avec un rythme rapide à 14, puis à 22 par secondes. Donc, anomalies importantes, traduisant une comitialité diffuse ". Elle était relativement équilibrée, à son entrée par 0 gr 10 d'Alopsal, 3 comp. de Solantyl et 0 gr 10 de Phénobarbital. On remplace, par la suite, l'Ortenal et le Phénobarbital par 0 gr 20 d'Orténal et, fin Juillet 1954, on ajoute, progressivement, 8 comp. de N.B.C.P.. On note, en Août, et Septembre, quelques malaises très espacés, d'intensité moindre. Il n'a plus été constaté, depuis Octobre, de manifestations comitiales majeures. De même, stabilisation caractérielle : après une période d'excitation initiale, la jeune malade est maintenant plus calme, plus équilibrée. Donc, après 7 mois de traitement, amélioration portant sur les crises et les manifestations caractérielles. On envisage, maintenant, de réduire les barbituriques. En définitive, stabilisation, qui, jusqu'à présent, malgré les thérapeutiques variées, n'avait pu encore être obtenue. L'électro-encéphalogramme est peu modifié : "tracé présentant un rythme de base de 8 s.s. bien conservé, ample et continu. Bonne réaction d'arrêt Trouble permanent du rythme ou des potentiels lents et pointes s'imbriquant au rythme alpha. Pas de paroxysmes ".

Cas N° 4 - Nicole R....

Enfant de 10 ans, présentant des crises convulsives depuis une trépanation de la mastoïde gauche, avec, évidemment, à l'âge de 2 ans.

Il s'agissait de crises violentes, survenant au rythme de 4 à 5 par mois, avec chute brutale, morsure de la langue, perte des urines...Prédominance nette des manifestations à droite. De plus, fréquents malaises et quelques absences. Bon état général, mais enfant coléreuse, peu sociable, renfermée. Quotient intellectuel : 0, 80, au Binet. L'examen neurologique révèle la même prédominance à droite de la symptomatologie. L'électro-encéphalogramme confirme ces faits : "foyer de caractère épileptique, très actif, limité, temporal gauche". En 1952, le traitement se composait de 1 comp. d'Alepsal et de 1 comp. de Dihydan. Par la suite, il fut modifié et on lui administrait 0 gr 30 de Phénobarbital seuls. Fin Juillet 1954, on ajoute à ce traitement 8 comp. de N.B.C.P.. On a enregistré une crise le 9 Septembre, typique mais moins intense. Depuis le 15 Septembre, progressivement, on a amené la dose de Phénobarbital à 0 gr 20 - sans réapparition des symptômes. Quelques malaises en Décembre, sans manifestations convulsives. Il s'agit donc là, chez cette enfant qui présentait une épilepsie organique intense d'une amélioration importante, obtenue malgré une réduction de 0 gr 10 des barbituriques, après 7 mois de traitement. Les troubles caractériels persistent. Le tracé encéphalographique, après 5 mois de traitement, est pratiquement superposable à celui de 1952.

Cas N° 5 - Michèle C....

Enfant de 9 ans, début des crises à 7 ans. Elle présentait 2 à 4 crises par mois. Ces dernières débutaient par de gros troubles vasomoteurs, avec prodromes viscéraux. Puis, perte de connaissance brutale et chute. En outre, nombreux malaises quotidiens s'accompagnant des mêmes troubles vasomoteurs et présentant souvent une symptomatologie psychomotrice. Après les crises, petit état confus avec somnolence. L'état général est bon. Le développement physique est normal ainsi que le quotient intellectuel. Peu de troubles caractériels. Enurésie nocturne.

L'examen est négatif. (Nous ne sommes pas en possession des anciens tracés électro-encéphalographiques). A son entrée, la malade prenait une dose minime de Gardénal de 0 gr 05. On dut, par la suite, porter cette dose à 0 gr 15 et lui adjoindre 2 comp. de Paradione. L'état comitial non modifié, on ajoute, le 1.7.1954, 4 comp. de N.B.C.P.. On note, tout de suite, un événement inhabituel de l'enfant, sans augmentation des crises. Quelques malaises pendant une semaine et une crise le 8.7.1954. Depuis, il n'a plus été noté de crise convulsive. En Septembre, elle a présenté 2 malaises et 1 en Décembre, ces derniers non accompagnés des manifestations vaso-motrices couramment signalées. En Novembre, on porte la dose à 8 comp. et on supprime 1 comp. de Paradione. L'enfant est plus calme, invoque une sensation de "bien être". Les examens de laboratoire sont normaux. La tolérance est totale. En définitive, jusqu'à présent, et après 7 mois de traitement, importante amélioration, malgré la suppression de 1 comp. de Paradione. Il ne persiste plus que quelques manifestations mineures. L'amélioration a été rapide.

Cas N° 6 - Paulette L....

Jeune fille de 15 ans, à l'I.M.P. pour Epilepsie essentielle. Début des crises à l'âge de 11 ans, brèves, intenses, avec chute, perte de connaissance, durant quelques secondes. Groupées surtout au moment des règles, où on dénombrerait, en moyenne, 4 à 5 crises par mois. Peu de troubles caractériels mais fréquentes manifestations pithyatiques ou hypochondriaques. Le quotient intellectuel est de 0,90 au Binet. Bon état général. Examen neurologique négatif. (Nous n'avons pu nous procurer les anciens tracés électroencéphalographiques). La thérapeutique comprenait 0 gr 15 de Phénobarbital et 3 comp. d'Epiclase. Devant la persistance des troubles, on eut recours au Diparlène et à l'Epidione, abandonnés par la suite. Le 25.7., on ajoute au traitement précité (Phénobarbital et Epiclase) 6 comp. de N.B.C.P., dose portée à 8 comp. un mois après. Sans avoir totalement disparues les crises se sont faites beaucoup plus rares, moins groupées, toujours d'apparition cataméniale. Du 25.7. au

IO.II, on a seulement dénombré 4 crises. Le rythme se poursuit actuellement. On note également une période d'excitation au début du traitement qui céda rapidement et fit place à une sensation de "bien être". Les observations portent sur 7 mois de traitement. Thérapeutique bien supportée.

Cas N° 7 - Josiane P....

Enfant de 9 ans. Les crises ont débuté à 15 mois. Elles sont typiques, généralisées, intenses, se reproduisant à raison de 4 à 5 par mois. Nombreux malaises pluriquotidiens de type psychomoteur. Fréquentes absences. Donc manifestations polymorphes de grand et petit mal chez un enfant débile (0,80 au Binet), de contact difficile. L'examen neurologique est négatif. Santé médiocre. En Février 1954, au traitement comportant 4 comp. d'Aparoxal et 0 gr 05 de Phénobarbital, on adjoint 6 comp. de N.B.C.P. Le traitement semble mal supporté (excitation, accentuation des manifestations...) On substitue au N.B.C.P. 6 comp. de Lifène, sans résultat appréciable. Le 15.6.1954, on rétablit le traitement par le N.B.C.P., après suspension du Lifène et de 1 comp. d'Aparoxal ; traitement encore en cours actuellement. Les crises généralisées sont, depuis Juin, moins fréquentes, plus brèves, parfois larvées. Les équivalents psycho-moteurs sont eux aussi d'intensité moindre. Les absences ne paraissent pas modifiées. Par contre, l'enfant est plus calme, plus maléable. Sa débilité compromet, cependant, tout espoir de récupération sociale ou scolaire. - En définitive, amélioration discrète, après 7 mois de traitement portant sur les manifestations caractérielles et l'intensité des crises et des équivalents. La thérapeutique paraît, au début, avoir été mal supportée. L'électroencéphalogramme effectué en Octobre 1954 est superposable à celui de Septembre 1953. On peut ainsi le définir : "Tracé globalement perturbé, rythme de base lent sur lequel s'inscrivent des paroxysmes amples, sinusoïdaux, diffus. Pas de foyer. On n'enregistre pas de localisations temporelles. "

Cas N° 8 - Ginette C....

Jeune malade de 14 ans. La comitialité a débuté à 6 ans. Les crises sont généralisées, presque quotidiennes. Elles s'imbriquent avec de fréquents malaises. Les troubles caractériels révèlent une forte empreinte comitiale: enfant violente, impulsive, irritable, instable, querelleuse... L'état général est médiocre. Le quotient intellectuel est de 0,80 (au Binet). Un reclassement social et pédagogique semble aléatoire. Avant l'institution du traitement par le N.B.C.P., l'électro-encéphalogramme révélait: "rythme de base formé d'ondes de type psychomoteur, entrecoupées de grandes ondes sinusoïdales hypersynchrones. L'Hyperpnée aggrave ces altérations et les P.O. se groupent en longues bouffées. Tracé de comitialité très altéré". (Octobre 1953). Examen neurologique normal. On tenta, en vain, d'améliorer l'état de la malade, successivement et associés aux barbituriques, par le Dihydan, la Paradione, puis l'Epiclase. Au traitement comprenant 0 gr 10 d'Alepsal, 2 comp. d'Epiclase, 0 gr 10 de Phénobarbital, on ajoute en Décembre 1953, 6 comp. de N.B.C.P.. Après un an de traitement, on ne note pratiquement aucune amélioration: les crises persistent non modifiées, le caractère n'est pas amélioré. Le tracé électro-encéphalographique, pratiqué en Octobre 1954, est superposable au précédent. Il s'agit donc d'une enfant gravement atteinte, n'ayant jamais pu être soulagée par aucune médication anticonvulsivante; jusqu'à ce jour, le N.B.C.P. ne semble pas avoir été opérant.

Cas N° 9 - Colette M....

Cette malade de 17 ans est entrée à l'I.M.P. en Avril 1952, pour un état comitial très prononcé. Depuis l'âge de 9 ans, crises fréquentes, généralisées. Les troubles du caractère sont importants: opposition, attitude querelleuse, extrême inconstance, se manifestant sur un fond de lenteur et de viscosité mentale. Le Q.I. est de 0,80 au Binet. L'examen neurologique est négatif. A l'électro-encéphalogramme: "tracé très altéré. A l'hyperpnée, nombreuses bouffées très amples de P.O. très dégradées. Il ne s'agit pas d'absences infracliniques. Les bouffées s'installent très progressivement et gardent une morphologie et une fréquence atypiques". De nombreuses combinaisons thérapeutiques furent appliquées au traitement comprenant

2 comp. de Dihydan, du Nésal, 0 gr IO de Phénobarbital, on ajoute, à doses progressives, en Juillet 1953, 10 comp. de M.B.C.P.. Par la suite, on substitue l'Epiclase au Dihydan. Après aggravation passagère de l'état comitial, on note, en Août et Septembre 1953, une nette diminution des crises. Le caractère de ces dernières s'est modifié : perte de connaissance et mouvements convulsifs sans chute. Elles laissent la malade moins obnubilée. Cette amélioration n'a pas persisté et, dès Décembre 1953, les crises retrouvaient leur rythme et intensité antérieurs. Cependant, les troubles caractériels se sont amendés. Le travail est meilleur, la malade est plus calme, se domine mieux. (Après 15 mois de traitement). Le tracé électroencéphalographique est inchangé (Octobre 1954).

Cas N° IO - Annie L....

Enfant de 7 ans. Début de crises à l'âge de 5 ans. Présente, depuis, 4 à 5 manifestations comitiales par jour, d'intensité variable. Crises avec perte de conscience de 5 à 6 secondes, chute et incitements cloniques. Reprend rapidement connaissance mais reste hébétée. Après la crise, se cherche les oreilles et fuit le bruit. Certaines manifestations revêtent un aspect évoquant la symptomatologie psycho-motrice. Enfant difficilement adaptable, ne supportant pas la collectivité, fuyant le bruit et l'agitation qui provoquent les crises. L'interrogatoire ou le contact ne peuvent être poussés du fait de la débilité du sujet (0, 80 au Binet). Fillette chétive ayant présenté de nombreux épisodes rhino-pharyngés. A l'examen, strabisme convergent de l'oeil gauche. Légère hypotonie à droite, réflexes plus vifs à gauche. L'électro-encéphalogramme ne révèle pas, cependant, de prédominance hémisphériques : "tracé très perturbé, comportant des bouffées de P.O. lentes, généralisées, se produisant spontanément ou à l'occasion de bruits. La S.L.I. provoque des anomalies de même type. Les stimulations sensorielles modifient presque toujours le tracé provoquant ces anomalies ou les bloquant à d'autres moments. Toutes ces anomalies sont infracliniques " (Octobre 1953).

Cet état n'a que peu été modifié par la thérapeutique. En Juillet 1954, au traitement comprenant 0 gr 20 de Phénobarbital, 2 comp. de Dihydan et du Lifène, on adjoint, on adjoint, on le substituant progressivement à ce dernier produit, 6 comp. de N.B.C.P.. Il n'avait été noté aucune amélioration en Novembre 1954 (après 5 mois de traitement), quand l'enfant quitte l'établissement. Tracé électroencéphalographique (Octobre 1954) pratiquement superposable au précédent.

Cas N° II - Danielle M....

Enfant de 11 ans. Début de crises à l'âge de 9 mois. Pas d'étiologie connue. Crises typiques intenses, à raison de 5 à 6 par mois. Quotient intellectuel à 0, 85 (Binet). Enfant opposant, instable, inadaptée. Etat général médiocre. L'examen neurologique est négatif. La thérapeutique comportait 0 gr 30 d'Isonal et 3 comp. de Sedantinal. Le 15 Juillet 1953, on ajoute à ce traitement 6 comp. de N.B.C.P. et on ramène la dose d'Isonal de 0 gr 30 à 0 gr 15. Après 1 an 1/2 de traitement, l'état de la malade n'est pratiquement pas modifié : les crises gardent le même rythme et la même intensité.

Cas N° I2 - Monique C....

Malade de 16 ans. Premières crises à l'âge de 12 ans. Rares au début, les crises devinrent plus fréquentes par la suite. Elles sont généralisées, sans prodromes, avec perte de connaissance, chute brutale, mouvements convulsifs. Etat caractériel très marqué par la comitialité, égocentrisme, opposition, colères... Fréquents malaises (20 à 30 par jour) et nombreux équivalents. Bon état général, sans passé pathologique notable. L'examen neurologique est négatif (Encéphalo gazeuse, examen du l. c. r., fond de l'oeil, normaux etc...) L'électro-encéphalogramme est, par contre, très altéré : "rythme alpha peu abondant, localisé aux régions occipitales. De façon généralisée et permanente, existent des rythmes lents. Anomalies paroxystiques. Ces perturbations s'enregistrent surtout sur la région fronto-temporale."

De nombreuses combinaisons thérapeutiques furent tentées. Au traitement comportant 4 comp. de Sédantoïnal et 0 gr 30 de Phénobarbital, après avoir sans succès essayé l'Epidione on adjoint progressivement 8 comp. de N.B.C.P.. L'observation quotidienne et régulière de la malade ne permet de constater aucune amélioration : les crises et malaises persistent inchangées. Les troubles du caractère ne se sont pas amendés. Le tracé électro-encéphalographique, après 6 mois de traitement, est tout aussi perturbé que ceux de 1951 et 1953 et superposable à eux. Ainsi donc, chez cette malade très atteinte, employé avec les hydantoïnes et les barbituriques, après de nombreuses combinaisons thérapeutiques, le N.B.C.P. s'est révélé inefficace après 7 mois d'application.

Cas N° 13 - Anne Marie B....

Malade de 14 ans. Début de crises à l'âge de 3 ans, après un traumatisme cranien (?). Il s'agissait, au début, de malaises avec perte brutale du tonus musculaire et chute. Les examens électro-encéphalographiques ont révélé l'existence d'absences, non décelables cliniquement. Depuis 2 ans, elle présente des crises convulsives typiques. Si on ne note pas de troubles caractériels, la réalité de certaines manifestations a paru souvent suspecte. Le tracé électroencéphalographique est très perturbé : " L'hyperpnée provoque vite l'apparition d'ondes lentes, sinusoïdales, hypersynchrones, bilatérales et symétriques. Ces accidents, dont la morphologie évoque parfois les P.O., se groupent en longues bouffées, comme s'il s'agissait de crises électriques. Tracé très perturbé sans possibilité de localisation ". - On applique successivement des combinaisons thérapeutiques comprenant l'Epidione, la Mélantoïne, les Bromures, etc... Au traitement comprenant 0 gr 15 de Phénobarbital, on ajoute progressivement 8 comp. de N.B.C.P.. Compte tenu des tendances pithiatiques de la malade, il nous sembla que le nombre des manifestations avait diminué, après l'application de la drogue. Il s'agissait, en réalité d'une période de rémission, et, progressivement, les malaises et les crises retrouvèrent leur rythme antérieur. Le tracé électro-encéphalographique n'a pas été modifié. Il est difficile de porter

un jugement impartial sur les résultats thérapeutiques du N.B.C.P., étant donné le caractère suspect des crises et des malaises souvent nocturnes qu'allègue la malade. Une expérimentation prolongée pourrait peut-être mettre en évidence une amélioration plus substantielle.

Cas N° 14 - Paulette S....

Jeune malade de 15 ans. Présente, depuis l'âge de 6 ans, un état comitial caractérisé exclusivement par l'existence de manifestations du petit Mal. Il s'agissait d'absences, durant de 2 à 4 secondes, se répétant à raison de 10 à 40 par jour. Elles compromettent pas, jusqu'ici, la vie sociale ou scolaire de la malade, mais, certains, jours, par leur répétition, elles instituent une gêne appréciable. La répétition de ces absences est favorisée par la fatigue, l'énervement, les périodes menstruelles. Elles n'interrompent pas la marche ni les mouvements automatiques mais les ralentissent. Elles ne provoquent pas de chute et ne s'accompagnent jamais de perte de connaissance. Elles gênent peu l'élocution. On n'a jamais noté aucune manifestation convulsive. L'état général est bon, le quotient intellectuel normal. Cet état a motivé, récemment, sa mise en observation en service hospitalier. Les examens pratiqués (radios du crâne, encéphalographie gazeuse, etc...) ont été négatifs. Par contre, le tracé électroencéphalographique porte la marque de cet état. L'Examen clinique est négatif. Son état n'a jamais pu, jusqu'ici être amélioré par aucune thérapeutique. Dès son entrée à l'I.M.P., le 1er Octobre 1954, on administre conjointement au traitement antérieur pratiqué (Neurostabil, Paradione) 8 comp. de N.B.C.P. à doses progressives. Les deux premiers jours, on note une augmentation des manifestations avec énervement. Puis, progressivement, les absences diminuèrent et elle n'en dénombrait plus que 2 à 4 par jour. Cette amélioration persista pendant un mois et demi. Actuellement, après 4 mois de traitement, on ne peut plus parler de modification de son état. Cependant, il semble qu'il s'agisse là d'un recul insuffisant pour juger de l'action de la drogue. Une application plus prolongée permettra, peut-être, de mieux préciser la réelle efficacité du produit sur cette forme du Mal.

- ETUDE CRITIQUE des RESULTATS -

A - Observations personnelles

I) Exposé d'ensemble

On peut rapporter les résultats obtenus, au cours de l'application du N.B.C.P. chez les 14 malades, en se référant, soit à l'activité globale de la drogue, sans égard pour le type d'attaque, soit à son action sur les différentes formes cliniques de l'Epilepsie.

1) - Activité d'ensemble : sur 14 cas.

- 5 cas : grande amélioration
- 2 cas : peu d'amélioration
- 7 cas : pas d'amélioration.

2) - Activité selon les formes cliniques

a) Grand Mal : 9 cas

- 3 : grandes améliorations
- 2 : peu d'amélioration
- 4 : pas d'amélioration

b) Grand Mal associé au Petit Mal : 4 cas

- 2 : Grandes améliorations
- 2 : pas d'amélioration

c) Petit Mal seul : 1 cas

- pas d'amélioration.

2) Commentaire et exposé des constatations cliniques

a) Activité élective sur les manifestations du Grand Mal

C'est l'action la plus manifeste. Les 7 observations d'évolution favorable montrent que son activité est réelle sur la crise convulsive et les malaises. Souvent les crises sont diminuées dans leur fréquence. Dans certains cas, elles ont disparu du tableau clinique. Fréquemment, l'intensité de la crise est influencée, soit que la composante tonique initiale disparaisse ou s'aténue, soit que la crise soit plus brève, larvée et perde ses caractères antérieurs. Telle malade qui présentait, avant l'application du N.B.C.P. des crises intenses typiques, ne souffre plus que de malaises avec ou sans chute ; telle autre ne perd plus conscience à l'occasion de manifestations comitiales. Action nette, également, sur les troubles de la post-crise : ceux-ci disparaissent ou s'aténuent. Nous avons noté que les malades se remettent plus facilement de leurs crises et se plaignent moins de céphalées, de somnolence ou d'hébétéude. Rappelons que l'expérimentation porte sur des périodes de 7 à 18 mois d'application de la drogue.

Le N.B.C.P. possède donc une activité anticonvulsivante réelle. Qu'il s'agisse d'une Epilepsie dite essentielle, ou organique. Nous n'avons pu relever d'étiologie lésionnelle chez 13 malades. L'une présentait une comitialité apparue après trépanation (cas N° 4) et son évolution semble avoir été heureusement influencée par le traitement.

b) Activité moindre sur les manifestations du petit Mal

En général, les absences n'ont pas ou peu été influencées. Nous ne possédons qu'une observation de malade présentant des manifestations de petit mal, non associées aux autres troubles (cas N° 14). Jusqu'à présent, après 4 mois de traitement, son état n'a pas été modifié. Il nous est difficile, cependant, de porter une conclusion définitive sur un cas isolé pour lequel nous n'avons pas, non plus, un recul suffisant. Néanmoins, dans 2 cas, (cas 2 et 4), où il s'agissait de manifestations inbriquées du grand mal et du petit mal, nous avons assisté à une amélioration globale de l'Epilepsie. Les crises supprimées, les absences

persistaient mais en nombre moindre, l'activité n'était pas, cependant parallèle. Les observations de LEREBOUTET et de ses collaborateurs confirment cet ordre de faits. Les expérimentateurs américains semblent plus optimistes... Plusieurs malades présentaient des malaises évoquant une symptomatologie psycho-motrice. L'une d'entre elles (cas N° 5), a vu ses troubles s'amender, alors qu'ils persistaient inchangés dans leur caractère et leur intensité chez une autre (cas N° 7).

c) Troubles du caractère

Beaucoup plus nette a été l'action sur les manifestations caractérielles de l'Epilepsie. Soit que cette disparition soit parallèle à celle des crises, (cas N° 2, 3, 4, 6, 7) soit qu'elle survienne en dehors de toute atténuation de ces dernières (cas 8 et 9). Au bout de 1 à 2 mois d'application, les jeunes malades étaient moins "énervées", plus stables, certaines accusant une sensation de "bien être" et d'équilibre (surtout cas 2 et 3). Chez d'autres, on ne notait plus ces colères, ces mouvements impulsifs, ces variations périodiques de l'humeur, qui sont l'apanage de la comitialité. Du fait de la disparition des crises et de cette amélioration, il a été possible, pour certaines (cas N° 1 et 5) d'envisager un placement scolaire ou professionnel (cas N° 2). Cette amélioration du niveau psychique et caractériel des malades est peut-être spécifique mais il semble que d'autres facteurs aient créé un climat favorable dans ce sens, tels la diminution des crises, la réduction de dose chez certaines, des barbituriques, l'absence de toxicité du produit et surtout l'absence d'effets secondaires, tels l'action dépressive, la nervosité, la somnolence. Il ne nous a pas été permis, par contre, comme d'autres auteurs l'ont constaté, de mettre en évidence une action sédatrice sur les troubles mineurs (anxiété, émotivité...) et cela à des doses minimales (1 à 2 comp. par jour).

d) Rapidité d'action et conditions d'utilisation

L'activité, quand elle se manifestait, était la plus part du temps immédiate, souvent 5 à 6 jours après la première prise. Dans un cas cependant, (cas N° 2), il a fallu attendre un an avant d'obtenir une action favorable.

Nous avons constamment employé le N.B.C.P. associé à d'autres anticonvulsivants. ~~Dans la plus part des~~
plusieurs cas, nous avons essayé de supprimer complètement ces drogues (suppression portant sur plusieurs mois et effectuées très prudemment). Nous avons dû revenir aux anciennes associations. Cependant, dans 4 cas, les doses de barbituriques et d'Hydantoïnes ont pu être notablement réduites (cas 1, 2 et 4). Dans un autre cas, la diminution a porté sur les oxazolidines (cas N° 5). Nous relevons les mêmes constatations dans les observations faites par LEREBOUTET. Par contre, les auteurs américains disent avoir amélioré 28 malades par l'application du produit seul...

Notons, enfin, que parmi les 7 malades dont l'état n'a pas été amélioré par le N.B.C.P., 5 présentaient une comitialité très grave (surtout le cas N° 12) et n'avaient jamais pu être soulagés ou stabilisés par une quelconque combinaison anticonvulsivante.

e) Toxicité et tolérance

Nous avons souligné, au cours de cet exposé, la très bonne tolérance du N.B.C.P. et son absence de toxicité ; la clinique confirme les observations du laboratoire. La drogue, que nous avons utilisée à des doses assez conséquentes, s'est montrée totalement dénuée d'effets secondaires et d'intolérance. Aux doses thérapeutiques, nous pouvons schématiser cette innocuité en la mettant en parallèle avec la tolérance générale des médicaments classiques.

-A la différence des barbituriques, il ne provoque ni effets léthargiques, sédatifs ou dépressifs, ni toxidormies.

-A la différence des hydantoïnes, il ne provoque pas d'hyperphasies des gencives.

-A la différence des oxazolidines, nous n'avons noté ni anémie, ni atteinte de la série granuleuse.

f) Etude des tracés électro-encéphalographiques

L'étude de l'E.E.G. chez les malades traitées vise à préciser deux notions différentes : les indications du médicament et la traduction électroencéphalographique de son action.

Les indications, au terme de notre étude, ne nous ont pas paru évidentes. Cependant, nous avons relevé quelques particularités intéressantes.

Nous devons accorder une attention toute spéciale aux tracés des deux sujets (Obs. 1 et 2), chez qui l'amélioration, sur le plan clinique, a été, pourrait-on dire, spectaculaire. Pour l'une nous avons quatre tracés, pour l'autre trois. Or, tous présentent (plus ou moins marquées au cours de l'évolution) des modifications qui sont toujours dans le même sens. Il s'agit de rythmes lents, coupés de bouffées symétriques de P.O. typiques, sans aucune prédominance locale, sans foyer. La réaction d'arrêt est bonne.

Deux autres malades (obs. 3 et 5) ont été améliorées nettement mais non de façon spectaculaire. Leurs tracés ont présenté un caractère commun : la lenteur du rythme. Sur le fond lent apparaissent des paroxysmes plus étalés et diffus que pour les obs. 1 et 2. Ce sont des rythmes rapides et pointus (5), des pointes et des P.O. (3) avec légère prédominance à la région occipitale gauche (les accidents sont synchrones). Chez une de nos malades améliorées, le tracé est d'un tout autre type. Il s'agit d'un aspect dysrythmique localisé à la région tempo-occipitale gauche : chez une enfant dont l'affection est secondaire à une trépanation de la mastoïde (4). Pour les deux malades chez qui nous avons noté une amélioration relative (obs. 6 et 7), le rythme encore est lent et très perturbé d'accidents amples sinusoïdaux diffus (obs. 6) ou de bouffées d'ondes lentes et de P.O. amples (obs. 7) (Rythme de base lent, plus net en avant de 7 à 8 c/sec. Assez nombreuses ondes lentes, ondes aiguës et P.O. très amples isolées ou en courtes bouffées symétriques. Les P.O. sont antérieures, les ondes lentes sont pariétales).

Il sera instructif d'étudier maintenant les E.E.G. des malades chez qui le traitement n'a donné aucun résultat valable.

Chez cinq de nos malades (obs. 8, II, I2, I3, I4), le tracé est nettement différent de ceux obtenus dans les obs. I et 2. Pour aucun, le rythme de fond n'est lent. Pour tous, sauf l'obs. I4, les accidents sont prédominants sur une hémisphère. Deux tracés se rapprochent des tracés I et 2, ce sont ceux des obs. 9 et I0 : on note un rythme lent, pas de foyer, pas de prédominance hémisphérique et de nombreuses bouffées de P.O. et de P.O. dégradées. Outre que les P.O. dégradées traduisent un processus plus diffus que les P.O., si l'on regarde les tracés, on est frappé de ce qu'en réalité ils sont très différents des tracés I et 2 : les accidents y sont beaucoup plus fréquents, beaucoup plus amples, beaucoup plus variés, donnant un aspect très perturbé et très irrégulier.

De tous ces faits, on doit tirer les conclusions suivantes :

On est en droit d'espérer une amélioration par le traitement à la N.B.C.P. lorsque le tracé est du type : rythme lent avec paroxysmes, surtout paroxysmes de P.O., sans prédominance hémisphérique. Cette dernière circonstance et l'existence d'un rythme de fond non ralenti semble laisser peu de chance de succès au traitement par la N.B.C.P.,.

Quant aux modifications du tracé électroencéphalographique sous l'influence du traitement, elles n'ont chez aucune de nos malades pu se traduire par une normalisation totale. L'amélioration est seulement relative. Nous notons qu'elle a toujours coïncidé avec une amélioration clinique quoique beaucoup moins importante que celle-ci. Nous relevons une diminution des accidents paroxystiques particulièrement des accidents P.O.. Le ralentissement du rythme s'atténue. Le type du tracé n'est pas modifié. Les cas I et 2 sont particulièrement nets.

Ces constatations, si elles ne permettent pas de poser les indications électroencéphalographiques de la N.B.C.P., nous donnent, à tout le moins, quelques points de repères pour orienter l'expérimentation future et le traitement.

B - Observations effectuées par LEREBOULET et ses collaborateurs (2)

Ces derniers ont expérimenté le produit sur 10 malades représentant une sélection de cas particulièrement défavorables : pensionnaires de l'Hospice de Bicêtre, présentant depuis de longues années des crises fréquentes et des troubles psychiques et caractériels ayant nécessité leur placement. Dans un premier temps, l'expérimentation a été effectuée sur 4 malades, auxquels il fut administré 1 gr 65 à 2 gr 30 de N.B.C.P. seul, par jour. Bien que les électro-encéphalogrammes aient été franchement améliorés, il n'y a pas eu d'amélioration, au contraire, il y eut aggravation et on dut revenir au gardénal. Dans un deuxième temps, il fut administré aux malades un traitement mixte : N.B.C.P. (1 gr 65 à 2 gr 30) et gardénal (0 gr 10 à 0 gr 20). On nota :

- 1 cas d'amélioration franche
- 3 cas d'accentuation des crises
- 5 cas : état non modifié.

Par contre, les tracés électro-encéphalographiques ont été très favorablement influencés dans 4 cas. Les auteurs soulignent l'excellente tolérance de la drogue.

Les résultats semblent, sur le plan clinique, un peu inférieurs à ceux que nous avons obtenus à l'I.M.P. de BRY. Cette différence d'action serait vraisemblablement due au fait que nous nous sommes adressés à des sujets jeunes, non ou peu débilés, récupérables sur les plans social et pédagogique et, par suite, en principe, plus réceptifs au traitement qu'un malade d'asile. Ils confirment cependant nos constatations portant sur l'action élective dans le grand Mal.

C - Résultats obtenus par les cliniciens américains

1) Observations réunies par KAPLAN et MALANSKA (12)

Elles portent sur 31 cas. Le N.B.C.P. semble avoir été employé seul.

Les expérimentateurs rapportent :

- 16 cas de grande amélioration
- 6 cas de peu d'amélioration
- 9 cas : pas d'amélioration.

L'action serait surtout nette dans le grand mal (47 %) mais ils auraient également constaté une amélioration chez 44 % des malades présentant des manifestations de petit mal. Ils confirment l'absence de toxicité et l'heureux effet sur le caractère des malades.

9) Observations rapportées par le Docteur HAWKES (13)

Le produit a été administré à 59 malades pendant 24 mois (II ont reçu un mélange N.B.C.P. et barbituriques, les autres recevaient la drogue seule). Ils obtinrent une suppression des crises chez 39 malades. Dans une étude clinique comparative entre le N.B.C.P. et un mélange barbiturique + hydantoïnes, 70 % auraient été traités avec succès par le premier et seulement 60 % par le mélange. Le N.B.C.P. agit surtout sur le grand mal et ne semble pas avoir d'action sur le petit mal. Ils confirment l'absence de toxicité et d'effets secondaires. Nous ne trouvons pas, malheureusement, dans leurs publications, de relations concernant l'action sur les tracés électro-encéphalographiques. Ces résultats sont donc nettement plus optimistes que ceux obtenus par les cliniciens français. Le fait qu'une suppression totale des crises ait été obtenue chez près de 39 malades par application du produit seul n'est pas sans nous étonner. Il est vrai que LIVINGSTON, un autre clinicien d'outre-Atlantique, dit n'avoir jamais obtenu de contrôle complet en aucun cas, chez 49 malades. (13)

- CONCLUSION -

Les essais poursuivis pendant une période de 7 à 18 mois nous ont permis de délimiter l'action du N.B.C.P..

Cette dernière est surtout nette dans le grand mal, dont il réduit les troubles et atténue l'intensité. Les manifestations du petit mal, isolées ou associées au grand mal, semblent avoir été peu modifiées. Parallèlement à l'action anticonvulsivante, nous avons noté un heureux effet sur les troubles caractériels et le psychisme des jeunes malades. Par contre, nous n'avons pas, jusqu'à présent, relevé de modifications appréciables des tracés électro-encéphalographiques.

Ces résultats sont, dans l'ensemble, identiques à ceux que rapportent LEREBOUTET et ses collaborateurs, ainsi que les auteurs américains, quoique ces derniers semblent plus optimistes que les cliniciens français.

Bien que son action soit sensiblement du même ordre que celle obtenue grâce aux médications classiques par les barbituriques ou les hydantoïnes, il ne semble pas qu'il puisse remplacer totalement ces dernières. Mais, associé à ces médicaments de fond, ou partiellement substitué à eux, il peut renforcer leur action et corriger certains de leurs inconvénients.

Il a été ainsi possible d'améliorer et de stabiliser des malades même après une diminution substantielle des anticonvulsivants usuels. Il peut alors être utilisé dans des combinaisons thérapeutiques de préférence à une autre drogue moins maniable. Par de telles associations, nous l'avons employé avec succès dans des cas où les barbituriques et les hydantoïnes employés seuls avaient été inopérants ou déterminé aux doses efficients des phénomènes secondaires gênants. Il élargit ainsi le champ de la thérapeutique anticonvulsivante et constitue une possibilité d'action supplémentaire contre une affection qui épuise si fréquemment l'action de drogues appelées à la combattre.

N'entraînant pas de somnolence, son emploi peut présenter un intérêt réel pour nombre de comitiaux, dont

l'activité est partiellement inhibée par les barbituriques. Son heureuse influence sur le psychisme de l'enfant et, notamment sur les troubles du caractère, semble devoir être imputée, en grande part, à cette absence d'effets secondaires.

Son innocuité compense la nécessité de fortes posologies. La même remarque peut, d'ailleurs, s'appliquer à quelques-uns des plus récents anticonvulsivants, accréditant ainsi cette notion de "médicament aliment" de la cellule nerveuse, se substituant progressivement à celle de médicament dépresseur central.

- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) MARCHAND et de AJURIAGUERRA - "Epilepsie"
pages 7 à 11
-
- (2) Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des
Hôpitaux de Paris - N° 26 et 27 - 70 ème année,
pages 931 et suivantes -
-
- (3) Extrait des Annales Médico-Psychologiques (N° 1 No-
vembre 53) - Traitement de quelques cas d'Epilepsie
par un nouvel anti-convulsivant : le N.B.C.P. par
Melle G. GANIDEL - MM. P. MERVEILLE, A. QUEVAUVILLER
et J. THUILLIER.
-
- (4) Les médicaments de l'Epilepsie par J. THUILLIER
(Extrait de " La vie médicale " Novembre 1952).
-
- (5) PUTNAM et MERRITT : " Experimental determination of
the anti-convulsivants properties of some phenyl-
derivatives ".
Science 1937, 85 page 525.
-
- (6) J. CHEYMOL - Crises convulsives expérimentales et
médicaments anti-épileptiques - Actualités pharma-
ceutiques.-
MASSON - 1950 - P. 6 et 7.
-
- (7) Les Anti-épileptiques - par J. THUILLIER
Extraits de l'Encéphale N° 1 - pp. 64-88-
-
- (8) Constitution chimique et Activité anti-convulsivante -
Etude expérimentale du N.B.C.P.- par A. QUEVAUVILLER
et S. GARCET (Annales pharmaceutiques françaises de
Décembre 1953 - Tom. XI p. 745).
-

- (9) KUSHNER - S. CASSEL (R.J.) MORTON (I.I.) WILLAMS (J.H.)
Journ. org. chem. 1951, 16 p. 1283 = "N-Benzylamides".
-
- (10) HARNED, CUNNINGHAM, CLARK HINE, etc... Journ. pharmacol,
1953, 107, p. 403 -
-
- (11) Activité Anti-convulsivante expérimentale du N.B.C.P.
("Thérapie", 1953, 8, N° 5, p. 749) par A. QUEVAUVIL-
LER et S. GARCET.
-
- (12) " Un nouvel anti-convulsivant" par Lee A. KAPLAN, M.D.,
and STANLEY MASLANKA M.D. Chicago (Illinois)
Diseases of the nervous system - Volum XIII.
-
- (13) Le N.B.C.P. , un pas nouveau dans la thérapeutique
anti-convulsivante - par C.D. HAWKES, M.D. Memphis
(Tenn.) (Extrait des Archives of neurologie and
psychiatry de l'A.M.A. Juin 1952 Vol.-67 - p. 815-820)
-
- (14) Le Centre d'Enfants épileptiques de BRY SUR MARNE -
par le Docteur G. GANIDEL (de PARIS)- (Extrait des
comptes-rendus du Congrès des Médecins Aliénistes et
Neurologistes - Rennes - Dinan - Pontorson - 16 et
23 Juillèt 1951).
-
- (15) LIVINGSTON : The use of Hibicon in the treatment of
Epilepsy - Journ. of med. - 43 N° 6 - 673-674 -
Décembre 1953.
-

VU
et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean SARRAILH.

VU :

Le Doyen :

Signé : BINET.

VU :

Le Président de Thèse :

signé : HEUYER.

